

論文内容要旨

Deterioration of the circadian variation of
heart rate variability in Brugada syndrome
may contribute to the pathogenesis of
ventricular fibrillation

(ブルガダ症候群における心拍変動の日内変動の低下が心
室細動発生機序に寄与している可能性がある)

Journal of Cardiology(in press).

主指導教員：木原 康樹教授
(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：石田 隆史講師
(応用生命科学部門 循環器内科学)

副指導教員：吉栖 正生教授
(基礎生命科学部門 心臓血管生理医学)

徳山 丈仁

(医歯薬学総合研究科 展開医科学専攻)

ブルガダ症候群は心室細動を起こす代表的な疾患の一つである。これまで、交感神経の異常が心室細動のトリガーとなることが数多く報告されている。特に、ブルガダ症候群における心室細動は深夜から早朝の副交感神経優位な時間帯に多いことが知られている。そのメカニズムについては完全には解明されていない。ブルガダ症候群では、MIBG シンチを用いた研究で交感神経でのシナプス前神経異常があること、head up tilt 試験により迷走神経調節の優位性が報告されており自律神経と密接に関連があることを示唆されている。自律神経解析としての心拍変動解析については、これまでいくつかの報告があるがほとんどは無症候性ブルガダ症候群を対象としており、一定の見解が得られていない。今回我々は24時間ホルター心電図を用いた心拍変動解析を行い、ブルガダ症候群の自律神経の日内変動を評価し有症候と無症候のブルガダ症候群で比較検討した。心室細動の既往のあるブルガダ症候群患者12例(Brs-S群、平均年齢 42 ± 4 才)、心室細動の既往がないブルガダ症候群の患者17例(Brs-N群、平均年齢 48 ± 4 才)、年齢と性別をマッチさせたコントロール群16例を対象とした。Brs-S群とBrs-N群に関しては12誘導心電図、平均加心電図による心室遅延電位、電気生理学的検査所見(EPS)の比較を行い、コントロールを含めた3群で24時間ホルター心電図による心拍数、心拍変動の比較検討を行った。心拍変動解析では、時間領域解析とフーリエ解析を利用した周波数領域解析を行った。Brs-S群ではBrs-N群に比較して発作性心房細動の合併の割合が有意に多かったが、その他の家族歴、SCN5A 遺伝子異常の割合、12誘導心電図所見、心室遅延電位陽性の割合、電気生理学的検査でのパラメーターおよび心室細動誘発率に有意差は認められなかった。24時間ホルター心電図ではBrs-S群で総心拍数、平均心拍数がコントロール群に比較して有意に減少していた(90122 ± 4908 vs. 106328 ± 4070 beats, $p=0.0281$ and 68 ± 3 vs. 77 ± 2 , $p=0.0303$)。時間領域解析ではいずれの項目でも有意差を認められなかった。周波数領域解析で low frequency (LF): 0.04-0.15Hz は交感神経と副交感神経両方、high frequency (HF): 0.15-0.4Hz は主に副交感神経成分、LF/HF は主に交感神経成分を反映すると言われている。Brs群では周波数領域解析 LF の24時間の平均値がコントロール群に比較して有意に低値(409.8 ± 128.6 , 329.5 ± 108 vs. 945.3 ± 111.3 ms² $p=0.0006$)、HF 値はBrs-S群がコントロール群に比較して有意に低値(135.1 ± 73.8 vs. 391.8 ± 63.9 ms² $p=0.0112$)であり、心拍変動の低下を示唆していた。更に、LF/HF SD 値のカットオフ値を2.5未満、LF SD 値のカットオフ値を400ms²未満とすると感度96.6%、特異度92.9%でブルガダ症候群を判別できた。HF のSD 値/平均値とLF のSD 値/平均値での散布図ではHF のSD 値/平均値= LF のSD 値/平均値の直線より下方により多くのBrs-S群の患者が認められた(83.3%)。HF、LF、LF/HF を1時間毎にプロットしてみると、コントロール群に比較してBrs-S群、Brs-N群ともに心拍変動の日内変動が低下していた。LF 値を移動平均法で平滑化(LF*)し、正規化{[Normalized LF]=(LF-[mean of LF])/[SD of LF]}したNormalized LF*をクラスター解析し得られたデンドログラムからBrs-S群だけからなる一群が区別でき、コントロール群に比較してその変動は夕方から深夜にかけて低下し深夜から急上昇し

ていることが判明した。これらのことからブルガダ症候群の 24 時間の心拍変動は低下しており、**LF SD 値**と**LF/HF SD 値**を用いることでブルガダ症候群を定量的に判別することが可能となった。**HF**の**SD 値/平均値**と**LF**の**SD 値/平均値**を用いることで有症候性のブルガダ症候群を判別することがある程度可能であった。このような指標を用いた定量的な判別法は我々の知る限りは初めてである。さらに **normalized LF** の日内変動で有症候性のブルガダ症候群がコントロールや無症候のブルガダ症候群とは異なる特徴的な日内変動を示していた。以上より、我々はブルガダ症候群では心拍変動が低下しており、日内変動に変調をきたしており、心室細動発症の一因となる可能性を示唆した。